

DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DES GRAISSES ET DES

110.133



DE L'ACTION CETOGENE DES GRAISSES ET DES
PROTEIQUES CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL DIABETIQUES

par Louis GONDARD

Interne des Hôpitaux de Montpellier

Travail du Laboratoire de Physiologie et des Cliniques Médicales

et à l'analyse chimique des urines et du sang, et à l'étude des réactions de l'organisme à l'égard des graisses et des protéines, après détermination de leur composition chimique, et de leur action sur le métabolisme du sucre, en passant par l'étude des réactions de l'organisme à l'égard des graisses et des protéines.

Nous n'avons pas voulu, avec ce travail, montrer ce qui est déjà connu par nous de cette question, seulement nous avons voulu rapporter des faits nouveaux, et les résultats de nos recherches, qui nous paraissent intéressants, mais qui, nous le pensons, méritent plus d'être connus que de rester dans les archives de l'Institut de Physiologie et de Clinique Médicales. Juin 1929



1964

THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

1280 UNIVERSITY AVE. TORONTO, CANADA M5S 1A5

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF TORONTO

1280 UNIVERSITY AVE. TORONTO, CANADA M5S 1A5

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF TORONTO

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF TORONTO

DE L'ACTION CETOGENE DES GRAISSES ET DES PROTEIQUES CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL DIABETIQUES

En clinique, l'action cétogène des graisses chez le diabétique est connue depuis longtemps, et les médecins savent écarter de la ration alimentaire de leurs malades les grosses quantités de corps gras qui favoriseraient l'apparition de l'acidose. L'action cétogène des protéiques est moins retenue et surtout bien moins redoutée. Des faits expérimentaux démontrent, d'autre part, que certains acides gras et certains acides aminés peuvent devenir générateurs de corps cétoniques. Enfin cette dégradation des graisses et des protéiques jusqu'aux corps cétoniques est en chimie théoriquement admise. Les acides gras impaire et pairs selon le mécanisme de la β oxydation ou de la γ et δ oxydation donnent des corps cétoniques qui seront brûlés pour former de l'eau et de l'acide carbonique, et certains acides aminés, après désamination, se dégradent comme les acides gras, en passant par l'étape des corps cétoniques.

Nous n'avons pas voulu, avec ce travail, prouver ce qui est déjà admis par tout le monde. Nous avons seulement essayé d'apporter des faits expérimentaux neufs, dont les résultats ne seraient pas plus probants que les anciens, mais qui, tomberaient plus directement sous le sens, leur protocole se déroulant à l'image de ce qui se passe en clinique. Puis, nous

DE L'ACTION OXYDANTE DES GRAISSES ET DES
PROTÉINES CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL DIABÉTIQUES

En clinique, l'action oxydante des graisses chez le diabétique est connue depuis longtemps, et les médecins savent que de la ration alimentaire de leurs malades les graisses quantités de corps gras qui favoriseraient l'apparition de l'acidose. L'action oxydante des protéines est moins connue et surtout bien moins redoutée. Des faits expérimentaux démontrent d'autre part, que certains acides gras et certains acides aminés peuvent devenir générateurs de corps cétoniques. Enfin est-ce la dégradation des graisses et des protéines dans le corps cétoniques est en chimie théoriquement admise. Les acides gras impairs et pairs selon le mécanisme de la β oxydation ou de la γ et δ oxydation donnent des corps cétoniques qui sont brûlés pour former de l'eau et de l'acide carbonique, et certains acides aminés, après déamination, se dégradent comme les acides gras, en passant par l'étape des corps cétoniques.

Nous n'avons pas voulu, avec ce travail, prouver ce qui est déjà admis par tout le monde. Nous avons seulement essayé d'apporter des faits expérimentaux nouveaux, dont les résultats ne s'excluent pas plus présents que les anciens, mais qui, lorsqu'ils sont directement sous le sens, leur protocole se

avons voulu avoir une précision de chiffres pour chacun des différents corps cétoniques, et nous avons dosé le bloc acé-tonique plus acide diacétique et l'acide β oxybutyrique éliminés après ingestion de graisses ou de protéiques.

Avant d'entrer dans le détail de l'expérimentation nous allons indiquer les gros faits d'observation clinique et expérimentale sur lesquels est basée la notion de l'action céto-gène des graisses et des protéiques.

HISTORIQUE

Nous allons d'abord citer les travaux concernant les corps gras, puis ceux concernant les matériaux albuminoïdes.

I° Graisses et corps cétoniques. - On a fait des observations chez l'homme diabétique, le chien et enfin des expériences de circulation artificielle dans le foie in vitro.

Chez l'homme diabétique acidosique, J. BAER et L. BLUM ont vu l'ingestion d'acide butyrique et de beaucoup d'autres acides de la série grasse se dégradant par l'étape de l'acide butyrique, amener le passage dans les urines d'acétone, d'acide diacétique et d'acide β oxybutyrique.

De même un chien normal, sous la peau duquel on injecte de grosses quantités de butyrate de sodium élimine ces mêmes produits dans les urines. (L. BLUM et DAKIN). De même du sang de bœuf, additionné d'acide butyrique et passant en circulation artificielle à travers un foie de chien, ressort chargé d'acide diacétique et d'acétone. EMBDEN et MARX ont montré

avons voulu avoir une précision de résultats pour chacun des différents corps osseux, et nous avons donc le plus possible pu faire des dissections et l'analyse chimique des ossements après ingestion de graisses ou de protéines.

Avant d'entrer dans le détail de l'expérimentation nous allons indiquer les gros faits d'observation cliniques et expérimentale sur lesquels est basée la notion de l'action osseuse des graisses et des protéines.

HISTORIQUE

Nous allons d'abord citer les travaux concernant les corps gras, puis ceux concernant les matières albumineuses.

1° Graisses et corps osseux. - On a fait des observations chez l'homme diabétique, le chien et enfin des expériences de nutrition artificielle dans la foie in vitro.

Chez l'homme diabétique notables, J. BARN et L. BLUM ont vu l'ingestion d'acide butyrique et de beaucoup d'autres acides de la série grasse se dégrader par l'étape de l'acide butyrique, amener la présence dans les urines d'acétone, d'acide disacétique et d'acide (3) oxybutyrique.

De même un chien normal, sous la peau duquel on injecte de grosses quantités de butyrate de sodium élimine ces mêmes produits dans les urines (J. BLUM et DAKIN). De même du sang de boeuf, additionné d'acide butyrique et passant en circulation artificielle à travers un foie de chien, ressort char-

que le même fait se produisait, dans des expériences de circulation artificielle analogue, pour les homologues supérieurs de l'acide butyrique.

Remarquons en passant, que ces dernières expériences faites en dehors du diabète, montrent que les corps cétoniques se trouvent sur le chemin normal de la dégradation des graisses, ces acides étant dégradés à leur tour, mais pas entièrement puisque ils existent normalement dans les urines, à l'état d'infimes traces il est vrai. La cétonurie est donc importante chez le diabétique, non par déviation vicieuse de la désassimilation, mais parce que chez lui dans la dégradation des acides gras, une fraction importante de ces derniers est arrêtée au stade de corps cétoniques tout comme une grosse part d'hydrate de C s'arrête au stade de glycose.

Mais les expériences, que nous venons de rapporter, n'ont été faites qu'avec des acides gras dont le plus élevé (acide butyrique) n'est qu'en C^{12} et la relation entre les corps cétoniques et les véritables acides gras, à nombre élevé d'atomes de Carbone, acides palmitique, stéarique et oléique fournis par l'alimentation n'est pas expérimentalement démontrée. Exceptons en les oxydations en β , γ et δ , obtenues in vitro récemment sur les sels d'ammonium de ces acides palmitique, oléique et stéarique par CLUTTENBURCK et RAPER.

Cependant, sans être des faits de démonstration expérimentale pure et simple, des observations importantes de M.

que le même fait se produisait, dans des expériences de coloration artistique analogues, pour les homologues supérieurs de l'acide butyrique.

Remarquons en passant, que ces dernières expériences faites en dehors du diabète, montrent que les corps cétoniques se trouvent sur le chemin normal de la dégradation des graisses, ces corps étant dégradés à leur tour, mais pas entièrement puisque ils existent normalement dans les urines, à l'état d'infimes traces il est vrai. La conclusion est donc importante chez le diabétique, non par violation violente de la dégradation, mais parce que chez lui dans la dégradation des acides gras, une fraction importante de ces derniers est arrêtée au stade de corps cétoniques tout comme une grosse part d'hygiène de l'acide au stade de glycose.

Mais les expériences, que nous venons de rapporter, n'ont été faites qu'avec des acides gras dont le pKa élevé (acide butyrique) n'est qu'en C¹² et la relation entre les corps cétoniques et les véritables acides gras, à nombre élevé d'atomes de carbone, acides palmitiques, stéariques et oléiques tout n'a par l'alimentation n'est pas expérimentalement démontrée. Experiments en les oxydations en C¹² et C¹⁴ obtenues in vitro récemment sur les sels d'ammonium de ces acides palmitiques, oléiques et stéariques par CHRISTENBROOK et MEYER.

Cependant, sans être des faits de démonstration expérimentale, ces observations importantes de M.

LEVY, de BRUGSH, de LANDERGREN et de FORSSNER, obligent d'admettre l'action cétonogène de ces acides gras élevés, dans le diabète et en dehors de celui-ci.

MAGNUS LEVY observe un jeune diabétique qui en trois jours élimine 342 grammes de corps cétoniques (sans compter l'acétone exhalée par le poulmon) et ne détruit en même temps que 271 grammes d'albumine. Il est évident que, cette albumine, ayant d'autre part dû fournir 130 grammes de sucre, les corps cétoniques n'ont pu provenir ^{seulement} des protéiques. Il faut fatalement dans cette production faire jouer aux graisses le rôle prépondérant.

Un autre fait (il s'agit ici de jeûneurs) rapporté par BRUGSH plaide dans le même sens. Un jeûneur professionnel gras fait pendant une période de jeûne une acétonurie intense, tandis qu'une femme arrivée à un degré d'émaciation extrême n'a pas d'acétonurie perceptible.

Des preuves de même ordre, bien qu'il ne s'agisse encore pas de diabétiques, sont apportées par LANDERGREN et FORSSNER. Ces auteurs observent, dans le jeûne hydrocarboné, avec de très larges apports de graisses, une acétonurie aussi intense que dans le diabète, avec des symptômes alarmants d'acidose qui les ont obligé d'interrompre l'expérience.

Enfin des constatations personnelles plaident dans le même sens.

Dans un travail, présenté à la Faculté il y a deux ans, où nous étudions l'acidose dans le diabète pancréatique

LEWY, de BRUGER, de LAMBERGEN et de FORSMAN, obligent d'ad-
mettre l'action catégorique de ces acides gras élavés, dans la
diabète et en dehors de celui-ci.

MACHUS LEWY observe un jeûne diabétique qui en trois
jours élimine 145 grammes de corps cétoniques (sans compter l'a-
cétone exhalée par la bouche) et ne détient en même temps que
271 grammes d'albumine. Il est évident que, cette albumine,
ayant d'autre part dû fournir 130 grammes de sucre, les corps
cétoniques n'ont pu provenir des protéines. Il faut nécessairement
dans cette réaction faire jouer aux graisses la règle prépon-
dérante.

Un autre fait (il s'agit ici de jeûneurs) rapporté
par BRUGER plaide dans le même sens. Un jeûneur professionnel
gras fait pendant une période de jeûne une acétonurie intense,
tandis qu'une femme arrivée à un degré d'amaigrissement extrême n'a
pas d'acétonurie perceptible.

Les preuves de même ordre, bien qu'il ne s'agisse
encore que de diabétiques, sont apportées par LAMBERGEN et
FORSMAN. Ces auteurs observent, dans le jeûne hyperosmole,
avec de très faibles apports de graisses, une acétonurie aussi
intense que dans le diabète, avec des symptômes similaires d'a-
cétose qui les ont obligés d'interrrompre l'expérience.

Enfin des constatations personnelles plaident dans le
même sens.

Devant ces faits, il semble à la Faculté il y a deux

expérimental du chien, nous avons vu de façon très nette, les chiens gras, faire seule une forte cétonurie, après la dépancréatation, avec symptômes nets d'acidose et même de précoma diabétique.

Ces constatations confirment bien le rôle cétogène des graisses dans le diabète sucré.

2° Protéiques et corps cétoniques. - Il n'y a pas sur cette question une bien grosse expérimentation. Elle réside en observation d'ingestion d'acides aminés chez les diabétiques et en observation de circulation artificielle dans le foie in vitro.

En circulation artificielle à travers le foie la tyrosine, la phénylalanine sont cétogènes (EMBDEN, SALOMON, SCHMIDT), ainsi que la leucine et l'isoleucine, grosse fraction de la molécule de certains protéiques (EMBDEN, SACHS, WIRTH).

Sont également cétogènes, si on les donne en ingestion à des diabétiques la tyrosine, la phénylalanine l'isoleucine (BAER et BLUM).

En un mot la preuve est faite que les acides gras et certains acides aminés se dégradent en passant par l'étape cétonique.

EXPERIMENTATION

Nous indiquerons d'abord les techniques chimiques employées dans nos recherches.

Le sucre urinaire est dosé tantôt au polarimètre, tan-

expérimental, avec un appareil à réaction, on a pu constater que la réaction de l'acide sulfurique avec le chlorure de sodium, dans les conditions ordinaires, ne donne pas de chlorure d'hydrogène, mais qu'elle donne du chlorure de sodium et de l'acide sulfurique.

Ces constatations confirment bien la règle énoncée

100-443887-100

* 2. The following information is to be furnished to the appropriate authorities:

et en observant la circulation atmosphérique dans les
observations, l'investigation des zones minces des latitudes
cette question une fois connue expérimentation. Elle réside en

On 10/10/1964, the following information was received from the Bureau of the Federal Bureau of Investigation, Washington, D.C.:

[illegible]

(PAGE 10)

to very serious and the energy of the new
-this state of affairs is not to be taken
... ..

NOTATINGS

Notre intention est d'abord de techniquer les choses en

divided into two sections.

Le principe est donc simple, tant-

tôt à la liqueur de Fehling.

Les corps cétoniques sont séparément recherchés dans les urines. D'un côté nous dosons en bloc l'acétone préformée et celle qui provient de l'acide diacétique, l'ensemble correspondant à l'acétone totale, de l'autre nous dosons l'acide β oxybutyrique.

Nous passerons rapidement sur les méthodes de dosage; nous les avons longuement exposées dans un travail précédent, ayant trait à l'étude de l'acidose dans le diabète pancréatique expérimental du chien, présenté en vue de l'obtention du prix SWIECIEKI et publié dans le bulletin de la Société des Sciences médicales de Montpellier en Novembre 1927.

L'acétone totale est dosée suivant la méthode volumétrique de MESSINGER, qui utilise la réaction de LIEBERMANN à l'iodoforme. Deux distillations en présence de soude et d'acide sulfurique nous permettent de recueillir dans un distillat l'acétone qui après mélange avec une solution d'iode est titrée à l'hyposulfite de soude décimormal.

Pour le dosage de l'acide β oxybutyrique nous utilisons la méthode pondérale de VAN SLYKE.

Une première distillation en présence d'acide sulfurique chasse l'acétone et l'acide diacétique de l'urine. Nous ajoutons alors à celui-ci du réactif sulfo mercurique de DENIGES qui se combine à l'acide β oxybutyrique restant en donnant un précipité insoluble. On recueille ce précipité et on le pèse en utilisant des précautions spéciales. Chaque gram-

est à la ligne de l'alignement.

Les points de la ligne de l'alignement sont dans les limites d'un angle de 90° dans la section préformée et celle qui est à l'extérieur de l'alignement, l'ensemble correspondant à l'alignement, de l'alignement dans la section préformée.

Il est évident que les points de la ligne de l'alignement sont les points de la ligne de l'alignement, l'ensemble correspondant à l'alignement, de l'alignement dans la section préformée. Les points de la ligne de l'alignement sont les points de la ligne de l'alignement, l'ensemble correspondant à l'alignement, de l'alignement dans la section préformée.

L'alignement est donc la ligne de l'alignement, l'ensemble correspondant à l'alignement, de l'alignement dans la section préformée. Les points de la ligne de l'alignement sont les points de la ligne de l'alignement, l'ensemble correspondant à l'alignement, de l'alignement dans la section préformée.

Pour la ligne de l'alignement, l'ensemble correspondant à l'alignement, de l'alignement dans la section préformée. Les points de la ligne de l'alignement sont les points de la ligne de l'alignement, l'ensemble correspondant à l'alignement, de l'alignement dans la section préformée.

Une première distinction en présence d'alignement, l'ensemble correspondant à l'alignement, de l'alignement dans la section préformée. Les points de la ligne de l'alignement sont les points de la ligne de l'alignement, l'ensemble correspondant à l'alignement, de l'alignement dans la section préformée.

me du précipité correspond à un poids donné d'acide β oxybutyrique.

De nos recherches sur l'acidose dans le diabète pancréatique expérimental nous avons conclu que l'acidose du ~~mixte~~ chien est humoralement identique à celle de l'homme, symptomatologiquement voisine, et que son étude doit être profitable à la pathologie humaine. Les expériences que nous apportons ont donc été faites chez l'homme et chez l'animal.

I° Expériences sur le chien.— Nous avons administré au chien diabétique des aliments protéiques et des graisses alimentaires, les corps oséoniques urinaires étant dosés avant et après.

a) Ingestion de protéiques.— Il y avait une difficulté à vaincre, le chien diabétique sur lequel nous expérimentons ne possédant pas de pancréas, et par conséquent pas de sécrétion pancréatique externe. Les albumines ne pouvaient qu'être imparfaitement digérées (elles étaient seulement attaquées par le suc gastrique) par suite de la carence de trypsine pancréatique, et nous voulions faire absorber d'un coup une grosse quantité de protéines.

Il fallait donc, au moment voulu, posséder le repas d'albuminoïdes, que nous voulions donner, tout digéré et prêt à être assimilé. Il consistait en 100 grammes de viande maigre de cheval, deux blancs d'œuf et 30 grammes de caséine.

Nous avons procédé à la digestion in vitro de ce mé-

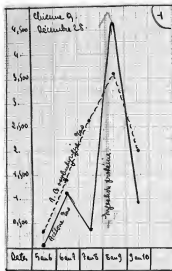
lange.

On fait une fistule du canal de WIRSUNG chez un chien. On déclanche la sécrétion pancréatique grâce à une injection intra veineuse de sécrétine, fraîchement préparée à partir de la muqueuse duodéno-jéjunale d'un autre animal. Le suc pancréatique ainsi recueilli est activé par du chlorure de calcium et laissé à l'étuve au contact du mélange culinaire. Au bout de trois jours la digestion en est complète.

Cependant, le 4 Novembre 1928, dans la soirée (le matin on a injecté 1 cm^3 d'iloglandol) on supprime l'insuline à un chien diabétique totalement dépancréaté le 19 Novembre 1928, recevant depuis l'intervention 2 cm^3 d'iloglandol par jour et un régime de viande et de pain. A partir du 5 on donnera seulement 300 grammes de viande par jour. L'animal pèse environ 9 kgs; nous l'avons choisi maigre pour supprimer l'apport cétoène dû à la fonte des réserves adipeuses. Les corps cétoniques sont dosés dans les urines les 6, 7 et 8 Décembre. La cétonurie est moyenne ainsi que le montrent le tableau et et la ~~seconde~~ courbe I. Les chiffres d'acide β oxybutyrique sont comme toujours plus élevés que ceux d'acétone et la courbe de la cétonurie, comme toujours après la dépancréatation ou la suppression d'insuline, tend à s'élever les premiers jours, puis elle baisserait.

Le 8 l'animal est en bon état. A 15 heures 15 on vide sa vessie à la sonde. A 15 heures 20 on lui donne à manger le repas préparé, ce dont il s'acquitte d'excellent appétit.

Le 9 la cétonurie a crû brusquement et surtout l'acé-



tonurie qui de 0 gr 165 passe à 2 grs 538 par 24 heures.

L'acide β oxybutyrique ne passe que de 1 gr environ à 2 grs 065.

D'ailleurs le taux de cet acide est toujours ^{le} plus élevé et il faut en tenir compte pour juger de la grandeur de la variation. Et ^{de} plus la courbe de l'excrétion d'acide β oxybutyrique tendait à monter avant l'absorption du repas. Nous retenons donc qu'il y a surtout eu accroissement de l'acétonurie. Le lendemain les chiffres sont redescendus à un taux moyen.

1	Dates	Quinies	Sauvegarde (calculée)	S. total	Acide β %	A. totale	A. β %	A. β gr/24h	Observations
	4 Dec 5 12h à 16h30	575 cm ³	189,85	107,93					A jeun 4 - mètre 1 cm ³ 5 insuline
	5 au 6 12h à 16h	455 cm ³	669,9	307,43	07,044	07,020	07,321	07,150	300 gr. de viande par jour
	6 au 7 10h à 16h	665 cm ³	707,4	467,80	19,147	07,262	19,419	07,943	-
	7 au 8 10h à 16h	345 cm ³	937,06	327,10	07,480	07,165	27,647	07,912	-
	8 10h à 15h45	162 cm ³	677,95						-
	8 à 15h20				Ingestion de mélange protéique: viande, œuf, céréales				
	8 au 9 15h15 à 16h	560 cm ³	669,65	379,16	47,568	27,558	37,681	27,065	-
	9 au 10 15h à 16h	330 cm ³	697,7	237,03	07,958	07,816	17,939	07,639	-

(8 Décembre 1928).

Chienne Q.

Le 15 1944 à 16 1944 à 17 1944 à 18 1944 à 19 1944 à 20 1944 à 21 1944 à 22 1944 à 23 1944 à 24 1944 à 25 1944 à 26 1944 à 27 1944 à 28 1944 à 29 1944 à 30 1944 à 31 1944 à 1 1945 à 2 1945 à 3 1945 à 4 1945 à 5 1945 à 6 1945 à 7 1945 à 8 1945 à 9 1945 à 10 1945 à 11 1945 à 12 1945 à 13 1945 à 14 1945 à 15 1945 à 16 1945 à 17 1945 à 18 1945 à 19 1945 à 20 1945 à 21 1945 à 22 1945 à 23 1945 à 24 1945 à 25 1945 à 26 1945 à 27 1945 à 28 1945 à 29 1945 à 30 1945 à 31 1945 à 1 1946 à 2 1946 à 3 1946 à 4 1946 à 5 1946 à 6 1946 à 7 1946 à 8 1946 à 9 1946 à 10 1946 à 11 1946 à 12 1946 à 13 1946 à 14 1946 à 15 1946 à 16 1946 à 17 1946 à 18 1946 à 19 1946 à 20 1946 à 21 1946 à 22 1946 à 23 1946 à 24 1946 à 25 1946 à 26 1946 à 27 1946 à 28 1946 à 29 1946 à 30 1946 à 31 1946 à 1 1947 à 2 1947 à 3 1947 à 4 1947 à 5 1947 à 6 1947 à 7 1947 à 8 1947 à 9 1947 à 10 1947 à 11 1947 à 12 1947 à 13 1947 à 14 1947 à 15 1947 à 16 1947 à 17 1947 à 18 1947 à 19 1947 à 20 1947 à 21 1947 à 22 1947 à 23 1947 à 24 1947 à 25 1947 à 26 1947 à 27 1947 à 28 1947 à 29 1947 à 30 1947 à 31 1947 à 1 1948 à 2 1948 à 3 1948 à 4 1948 à 5 1948 à 6 1948 à 7 1948 à 8 1948 à 9 1948 à 10 1948 à 11 1948 à 12 1948 à 13 1948 à 14 1948 à 15 1948 à 16 1948 à 17 1948 à 18 1948 à 19 1948 à 20 1948 à 21 1948 à 22 1948 à 23 1948 à 24 1948 à 25 1948 à 26 1948 à 27 1948 à 28 1948 à 29 1948 à 30 1948 à 31 1948 à 1 1949 à 2 1949 à 3 1949 à 4 1949 à 5 1949 à 6 1949 à 7 1949 à 8 1949 à 9 1949 à 10 1949 à 11 1949 à 12 1949 à 13 1949 à 14 1949 à 15 1949 à 16 1949 à 17 1949 à 18 1949 à 19 1949 à 20 1949 à 21 1949 à 22 1949 à 23 1949 à 24 1949 à 25 19

b) Absorption de graisses. - Il y avait ici un double conseil à éviter. D'abord le chien dépancréaté ne peut digérer les graisses, par manque de lipase pancréatique. On pourrait opérer leur digestion in vitro et même les saprophytes intestinaux seraient capables d'opérer leur dédoublement; mais même digérée, la graisse chez le chien dépancréaté ne peut franchir la barrière intestinale. Il y a une sorte d'action trophique exercée sur la muqueuse par le suc pancréatique et nécessaire à l'absorption. Il faut donc porter la graisse digérée au delà. ~~de la barrière intestinale.~~

On a, dans le laboratoire, ainsi tourné la difficulté.

Le 4 Juillet 1938 à 9 heures on donne à un gros chien un repas abondant de graisses. A 13 heures 1/2 on fait une fistule du canal thoracique et de 14 heures à 18 heures 30 on recueille le chyle qui s'écoule, 70 cm³ que l'on met à la glacière.

Le 2 Juillet on a arrêté les injections d'insuline à un chien P, maintenu grâce à elles en bonne santé dans le laboratoire plusieurs mois après une pancréatectomie totale.

Le 5 Juillet, l'animal étant à jeun depuis la veille, on le sonde à 11 heures 40 (il a uriné dans la nuit). On retire de la vessie 145 cm³ d'urine, où on dosera sucre et corps cétoniques. Et aussitôt on injecte dans la veine jugulaire 65 cm³ du chyle recueilli le 4. Pendant l'injection on note de la bradycardie et quelques minutes après des vomissements bilieux.

On sonde à nouveau le chien à 15 heures 20 et 17 heu-

gardi et empêche d'être en contact avec les vêtements blancs.

Après recueillir le 4. pendant l'injection on note de la bruy-
guez. Et pendant on injecte dans la veine transmise 50 cm³ de

la veine 145 cm³ d'urine, on dose encore et corps déton-
le sonde 11 heures 40 (il a uriné dans la nuit). On retire de

le 2 juillet, l'animal étant à jeun depuis la veille, on

retire l'animal, on note dans les caractéristiques totales.

un chien, l'animal grasse, il est en bonne santé dans le labo-

Le 4 juillet on a pris les injections d'insuline 4-

onalla le chien, le 4 juillet, 70 cm³ de l'urine et 5 la fin de la

taille du corps, l'animal est à jeun depuis 30 heures 30 on re-

un repas abondant, l'animal est en bonne santé, on le

la 1 juillet 1937 à 10 heures on donne à un chien

de

On a, dans la nuit, l'animal est en bonne santé.

de la nuit, l'animal est en bonne santé.

l'animal est en bonne santé, on le

onalla le chien, le 4 juillet, 70 cm³ de l'urine et 5 la fin de la

taille du corps, l'animal est à jeun depuis 30 heures 30 on re-

un repas abondant, l'animal est en bonne santé, on le

la 1 juillet 1937 à 10 heures on donne à un chien

de la nuit, l'animal est en bonne santé.

On a, dans la nuit, l'animal est en bonne santé.

de la nuit, l'animal est en bonne santé.

l'animal est en bonne santé, on le

onalla le chien, le 4 juillet, 70 cm³ de l'urine et 5 la fin de la

res 50. On recueille ainsi 43 cm³ 5 d'urine. La concentration de

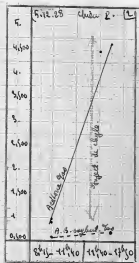
Recept	Qu'urine	Sucro. % (saccharimétrie)	Acétone %	A. B. oxyb. %
84152 11440	145 cm ³	853,6	092,977	092,567
11445	Injection de chyle dans jugulaire			
114402 14450	43 cm ³ 5	3482	49,638	092,638
(5.12.23.)		chien P.		

l'acide β oxybutyrique avant et après, reste sensiblement le même, seule l'acétone varie et d'une façon énorme, elle passe de 0 gr 977 à 4 grs 638 pour 1000 (voir courbe et tableau 2).

Ici, plus nettement que dans l'expérience précédente, l'acétonurie seule croît, après l'injection intra-veineuse de chyle riche en matières grasses digérées.

2° Expériences sur l'homme diabétique. - Nous avons voulu nous rendre comparativement compte de ce qui se passerait chez l'homme.

a) C. Georges, 27 ans, hospitalisé dans le service du Professeur VEDEL à la salle Bichat est diabétique depuis 4 ans. Il présente au complet le tableau du diabète maigre. Il pèse



seulement 30 kgs 400 avec une taille de 1 mètre 65. Il ne s'est jamais traité.

Le 12 Mai 1929 on le met à un régime fixe de 150 grs d'hydrates de carbone par jour. Pour donner une ration suffisante on doit ajouter 50 grs de beurre. Les 13, 14, 17 Mai le taux de l'acétonurie a des valeurs sensiblement égales (voir

Date	Quantité	Sucres	Sauces	Aliments	Aliments	Aliments	Aliments	Aliments	Observations
12.13	2000	559,69	1141,38	141,63	29,336	347,381	147,751		Régime de 150gr H de Carbone + 50gr Beurre (pas d'insuline)
13.14	1690	56,40	95,31	2,046	3,453	3,774	14,330		
16.17	1200	62,35	75,420	1,774	2,123	2,304	9,364		
Le 17 deux grs de sucre en supplément de									Les grs de grains.
17.18	1710	55	94,03	2,874	4,914	7,331	13,536		
18.19	1750	50,54	98,44	1,363	3,260	12,108	21,189		
19.20	2015	65,64	132,26	1,382	2,724	9,791	19,728		Le tout faible.
24.25	1300	40,25	53,10	0,491	0,631	0,283	0,362		L'insuline a été reprise à 24.
(Mai 1929.)									Castellon - Diabète.

tableau et courbe 3), l'excrétion de l'acide β oxybutyrique varie seule, en rapport direct, remarquons le, de l'excrétion de glycose.

Le 17 on donne en supplément 50 grs de beurre, 100 grs de lard et 54 grs de gras de jambon. Ce surplus de la ration

ensemble 30 kg 400 avec une durée de 1 an.

est jamais traité.

Le 12 mai 1939 on a fait un essai de 100 kg

l'hygiène de carbone par jour. Pour l'hygiène de carbone

on doit ajouter 50 kg de carbone par jour. Le 12

deux de l'addition de carbone par jour.

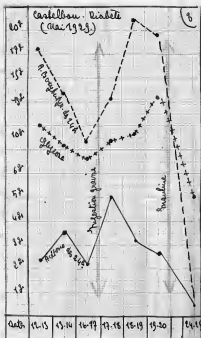
l'hygiène de carbone par jour. Pour l'hygiène de carbone

on doit ajouter 50 kg de carbone par jour. Le 12

deux de l'addition de carbone par jour.

apporte environ 160 à 170 grs de graisses.

Le 18, les dosages montrent une élévation de l'acétonurie de presque 3 grs. Le 19 et le 20 le chiffre baisse et se rapproche de ceux qui précédaient l'ingestion du repas.



L'acide β oxybutyrique a cru aussi. Mais on est en droit, sachant que chez l'animal le taux de l'acide β oxybutyrique s'élève beaucoup après la dépancréatation ou la suppression d'insuline de douter des rapports de cet accroissement avec l'ingestion de graisses. En effet le taux de l'acide β oxybutyrique était aussi élevé le 13. Il ne croît nettement que le surlendemain de l'ingestion, suivant d'ailleurs les augmentations de la glycosurie, qui, elle, ne peut être guère influencée par le repas des graisses.

En somme, comme chez l'animal après l'apport de graisses nous voyons surtout croître l'acétonurie. L'exorétion d'acide oxybutyrique ne paraît pas être très influencée par elle.

Nous voulions, les jours suivants, faire absorber au sujet, un abondant repas de viande. Mais il a déjà très difficilement pris son supplément de graisses, il est faible, anorexique; on est obligé le 21 de donner de l'insuline (45 unités cliniques).

Le 24 la cétonurie a considérablement diminué, la glycosurie est encore assez abondante.

Nous soulignons à ce propos l'action puissante et connue de l'insuline sur la cétonurie, qui redevient presque normale bien avant que la glycosurie ne soit jugulée. Nous avons observé la même chose chez les chiens, dans d'autres expériences.

6) Notre deuxième observation a trait à C. Louis, ^{47 ans,} atteint de diabète maigre depuis plusieurs années et soumis heureusement depuis deux ans à l'insuline. Il est hospitalisé dans le service du Professeur DUCAMP, salle Combal. Il est en excellent état, pèse 62 kgs 500 avec une taille de 1 mètre 62. Il a une glycosurie et une cétonurie faibles. Il reçoit par jour de 60 à 75 unités d'insuline avec un régime relativement libre de protéiques et un apport d'hydrates de carbone de 150 à 170 grs.

Nous l'avons désinsuliné, en suivant quotidiennement la cétonurie. L'expérience d'ingestion de graisses n'a pu être faite, la cétonurie ne se stabilisant que très tard, à un moment où il était franchement acidotique, au point de ne pouvoir prendre qu'une infime quantité de lard.

Le 30 Avril 1929, le 1 et 2 Mai, glycosurie assez importante pour un sujet insuliné et cétonurie légère (tableau 4).

Le 3 on suspend les injections d'insuline.

Aussitôt la glycosurie, monte, la cétonurie s'élève plus tardivement sauf le premier jour où l'on a 2 grs 6 d'acétone par

Date	Quantité (urine)	(série) jour	Glucose	Acét. So.	Acét. tot.	AB 0.45	AB 0.4 tot.	R. alcaline	Observations
29.3.1	1452 cm ³	359,97	525,43	0,9,416	0,5,535	0,094	0,134	57,4	Riande, 100 urate, + 500 gr. p. de sucre. 60 urate, 100 urate par jour.
30.3	1616	25,32	41,32	0,453	0,654	0,199	0,305		
1-2	1900	33,33	63,32	0,014	0,026	0,946	1,792		Ed: 62 Kg 300
3-4	2935	49,99	146,22	0,907	2,653	0,047	0,137		Suppression insuline le 3 Mai
4-5	1850	51,20	95,64	0,088	0,162	0,520	0,952	69,1	
5-6	1690	59,36	101,36	0,428	0,723	0,378	0,638	58,6	Ed: 61 Kg 900.
6-7	2080	65,16	135,53	0,198	0,411	0,614	1,247	74,8	
7-8	1761	59,45	104,70	0,370	0,681	1,419	2,498	56,7	Ed: 61,4 Kg.
10-11	2260	56,40	127,46	1,015	2,394	6,243	14,11	48,1	
12-13	1990	37,77	75,36	1,164	2,316	3,123	18,57		
15-16	2715	43,13	110,09	1,811	4,916	11,446	31,025	31,9	Finale.
14-15	2282	39,41	99,93	1,581	3,607	13,622	31,085	27,1	Ed: 57 Kg. Reprise d'insuline.
16-17	483			2,329	1,124	4,1020	1,941		Le 15 on a repris l'insuline. 90 urate par jour.
18-19	1045	38,61	41,50	0,422	0,433	?	?		

Cayla. Liabla. (diabète insulinaire)

Année, Mai 1949.

24 heures. L'excrétion d'acide β oxybutyrique le même jour est cependant peu élevée, et le lendemain, le chiffre de l'acétonurie baisse. Probablement des réserves de protéines ou de graisses de la veille, ont été brusquement libérées avec la cessation de l'insuline, ce qui explique l'élévation solitaire de l'acétonurie.

Les résultats de l'enquête ont été les suivants :
 1. Les élèves ont été interrogés sur les différents aspects de la vie sociale.
 2. Les résultats ont été classés par ordre d'importance.

Les résultats de l'enquête ont été les suivants :
 1. Les élèves ont été interrogés sur les différents aspects de la vie sociale.
 2. Les résultats ont été classés par ordre d'importance.
 3. Les résultats ont été classés par ordre d'importance.
 4. Les résultats ont été classés par ordre d'importance.
 5. Les résultats ont été classés par ordre d'importance.
 6. Les résultats ont été classés par ordre d'importance.
 7. Les résultats ont été classés par ordre d'importance.
 8. Les résultats ont été classés par ordre d'importance.
 9. Les résultats ont été classés par ordre d'importance.
 10. Les résultats ont été classés par ordre d'importance.

Les résultats de l'enquête ont été les suivants :
 1. Les élèves ont été interrogés sur les différents aspects de la vie sociale.
 2. Les résultats ont été classés par ordre d'importance.

Après le 5ème jour la cétonurie croît franchement.

L'acétonurie oscille de 2 grs 5 à 5 grs; l'excrétion d'acide β oxybutyrique croît beaucoup plus et nous voyons son taux passer rapidement de 14 grs, 18 grs à 31 grs ^{par 24h}.

L'excrétion paraît stabilisée. Nous donnons de la graisse. Malheureusement le sujet, depuis trois jours, avait de la céphalée, de l'asthénie, de l'anorexie. Et au moment que nous jugions opportun les troubles sont portés au maximum et il ne peut presque rien avaler. La réserve alcaline a fortement baissé (27,1 pour 100 de CO_2) depuis que l'excrétion d'acide β oxybutyrique s'est élevée. Il pèse 57 kgs. Il a perdu près de 6 kgs. L'amaigrissement s'est fait sentir lorsque l'excrétion d'acide β oxybutyrique a cru fortement. On est obligé de reprendre l'insuline et immédiatement la cétonurie subit une chute énorme presque jusqu'à la normale alors que le taux de la glycosurie est encore assez fort.

Malgré l'échec de l'expérience, nous avons voulu rapporter cette observation parce qu'elle est instructive du point de vue qui nous intéresse.

Et en passant remarquons que l'excrétion d'acide β oxybutyrique est comme toujours considérablement supérieure à celle de l'acétone, que les accidents se produisent au moment où elle s'élève franchement alors que relativement l'acétonurie s'élève peu. L'acétone paraît donc moins toxique. Il en découle qu'il serait autrement précieux de rechercher cet acide dans les urines des diabétiques, qu'il n'est important d'y déceler l'acétone.

Appréhension de la situation et de la solution.

Page 41 of 41

L'exécution de la loi est assurée par le service des impôts.

... Mais pour le moment je suis très heureux, et je suis très content de la vie.

— У нас есть информация, что вы, возможно, были в Москве, в последние дни.

From optical line profiles we derived an average maximum of 11 per cent

1,73) based on the fact that the above mentioned

1. The first part of the document is a list of names and dates, which appears to be a roster or a list of participants. The names are written in a cursive script, and the dates are written in a more formal, printed style. The list is organized into two columns, with names on the left and dates on the right.

ex cette observation la rce d'alle est inscriptive du point de vue

SECRET

-uko c' oblas' b polzotokh'i sup ekonomicheskoy tsennosti ne JE

100-443887-100

1. The first step is to identify the problem or question that needs to be answered. This involves understanding the context and the specific requirements of the task.

CONCLUSIONS

De ces faits nous tirerons les conclusions suivantes :

1° Chez l'homme et le chien diabétiques les graisses alimentaires (faites de proportions diverses d'acide oléique, stéarique, palmitique) sont cétogènes.

Sont également cétogènes, chez le chien diabétique, les matières protéiques du mélange viande, caséine, albumine de l'oeuf.

2° L'ingestion de ces protéines, chez le chien, des graisses chez le chien et chez l'homme ^{diabétique} paraissent seulement influencer l'excrétion d'acétone, ainsi que le montrent les observations des chiens Q et P et l'observation de C. Georges.

On serait tenté de voir dans l'acétonurie un trouble du métabolisme exogène des graisses et des protéiques et dans l'excrétion d'acide β oxybutyrique un produit de désintégration pathologique de leur métabolisme endogène. Cet acide est toujours excrété en abondante quantité dans le diabète maigre, d'autant plus que le trouble du métabolisme lipo-protéique est plus grand, alors que les taux d'acétone sont relativement bas. L'observation de C. Louis en est une démonstration. Ce sujet a excrété beaucoup d'acide β oxybutyrique au moment où il a maigri de plusieurs kilogrammes en quelques jours.

Malheureusement l'explication est dénuée de fondement si l'on pense que chimiquement acétone et acide β oxybutyrique sont très près l'un de l'autre, le premier dérivant du second et pouvant même le reconstituer par action réversible.

CHAPITRE II

De ces faits nous tirons les conclusions suivantes :

• Chez l'homme et le chien diabétiques les graisses alimentaires

tales de proportions diverses d'acides oléiques, saturés, poly-

insaturés) sont cétogènes.

C'est également le cas pour les acides gras, les

acides gras à chaîne moyenne, à chaîne longue, à chaîne de 12-

14.

L'ingestion de ces produits, chez le chien, des graisses chez

le chien et chez le chien diabétique ^{diabétique} entraîne l'excré-

tion d'acétone, ainsi que le montrent les observations des chiens

et de l'homme.

On a vu que dans l'homme on trouve du

acétone dans l'urine et dans le sang. On a vu aussi l'ex-

crétion d'acide β oxybutyrique dans l'urine et dans le sang pa-

thologique de leur métabolisme endogène. Ces acides ont toujours

existé en abondance dans le diabète sucré, d'autant plus

que le trouble du métabolisme lipoprotéique est plus grand, alors

que les taux d'acétone sont relativement bas. L'acétone dans le C.

mais en est une conséquence. Ce sujet a été traité dans le chapitre d'acides

β oxybutyriques en montrant qu'il a existé de faibles concentrations

de cet acide dans le sang.

En résumé, l'ingestion est d'autant plus

en pathologie, l'acétone et l'acide β oxybutyrique sont

Cependant les faits sont là bien qu'inexplicables. Nous avons voulu les exposer, nous proposant d'ailleurs de les contrôler à nouveau.